

Lorena Bravim Rinco

Avaliação das alterações dento-ósseas dos pacientes com
Polipose Adenomatosa Familiar e seus familiares em radiografias
panorâmicas da face – um estudo longitudinal

Brasília
2015

Lorena Bravim Rinco

Avaliação das alterações dento-ósseas dos pacientes com
Polipose Adenomatosa Familiar e seus familiares em radiografias
panorâmicas da face – um estudo longitudinal

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Departamento de Odontologia da Faculdade de
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília,
como requisito parcial para a conclusão do curso
de Graduação em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Eliete Neves S. Guerra

Brasília
2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço à vida, por ser tão generosa, por me proporcionar sempre tantas oportunidades e por me cercar de pessoas espetaculares que me inspiram e me apoiam.

Às minhas queridas irmãs, Natália e Milena, pela união, companheirismo e incentivo. Aos meus familiares com quem sempre pude contar, principalmente ao meu tio Marcus. Aos queridos amigos que estão sempre por perto me inspirando e auxiliando. Às minhas duplas, Thaís Alves e Brenner Coppola, pela parceria diária e amizade intensa.

À minha orientadora Eliete Guerra pelas oportunidades e confiança. À Fabiana Tolentino pela parceria e orientação. Aos professores da UnB pelo imenso conhecimento compartilhado. Aos pacientes pela disponibilidade, paciência e principalmente pela confiança.

Mas, acima de tudo, agradeço aos meus queridos pais Divaldo e Danusia, que foram primordiais para que esse momento ocorresse. Ao meu pai, que desta vida já partiu, mas que esteve presente nos seus exemplos em toda a graduação e que nunca mediu esforços pela minha formação, sempre com muito amor. À minha mãe, sempre companheira e amorosa que abriu mão de tanta coisa pela minha graduação, com cuidado e carinho materno.

EPÍGRAFE

“Se não houver frutos, valeu a beleza das flores; se não houver flores, valeu a sombra das folhas; se não houver folhas, valeu a intenção da semente”.

Henfil

RESUMO

RINCO, Lorena. Avaliação das alterações dento-ósseas dos pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar e seus familiares em radiografias panorâmicas da face – um estudo longitudinal. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

A Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) é uma doença autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de pólipos colorretais que apresentam alto potencial de transformação maligna. As alterações dento-ósseas são manifestações fenotípicas frequentemente observadas nesses pacientes. O objetivo desse estudo é analisar as alterações dento-ósseas em radiografias panorâmicas da face em 18 pacientes com FAP ou com história familiar da doença, bem como identificar e analisar as diferenças entre as alterações dento-ósseas presentes nas radiografias panorâmicas realizadas em 2008 e nas radiografias realizadas em 2013-2014, seguindo o critério DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Score*) proposto por Thakker et al., em 1995. Na análise das radiografias de 2013-2014, as alterações dento-ósseas foram encontradas em oito pacientes, dos quais seis pacientes apresentaram alterações significantes (escore ≥ 7). A associação entre osteoma e DPRS positivo foi estatisticamente significativa. Ao se comparar as radiografias realizadas em 2008 e 2013-2014, observou-se aumento do DPRS em quatro pacientes e aumento na frequência de osteomas. A radiografia panorâmica da face é um exame essencial para o acompanhamento dos pacientes com história familiar de FAP. Além disso, o acompanhamento radiográfico é importante nesses pacientes, pois as alterações dento-ósseas podem se modificar ao longo da vida.

ABSTRACT

Rinco, Lorena. Dento-osseous changes evaluation in patients with familial adenomatous polyposis and their relatives – a longitudinal study

Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Laboratory of Oral Histopathology, School of Health Sciences, University of Brasília.

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant disease characterized by the development of colorectal polyps that have a high potential for malignant transformation. Dento-osseous changes are frequently observed in these patients. The aim of this study is to analyze the dento-osseous changes in dental panoramic radiograph in 18 patients with FAP or familial history of the disease and to identify and analyze the differences between the dento-osseous changes in the panoramic radiographs taken in 2008 and carried on radiographs in 2013-2014, according to the DPRS (Dental Panoramic Radiograph Score) criteria proposed by Thakker et al., in 1995. Dento-osseous changes were observed in eight patients, of whom six patients showed significant ones. Association between osteomas and a positive DPRS was statistically significant. When comparing the radiographs taken in 2008 to the radiographs taken in 2013-2014, there was an increase in DPRS of four patients and also an increase in osteomas frequency. Dental panoramic radiograph is an essential examination in patients with familial history of the disease. Moreover, the radiograph follow-up is important in these patients because dento-osseous lesions can change over time.

SUMÁRIO

ARTIGO CIENTÍFICO.....	15
FOLHA DE TÍTULO.....	17
RESUMO.....	18
ABSTRACT.....	21
INTRODUÇÃO.....	22
METODOLOGIA	24
RESULTADOS	29
DISCUSSÃO	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
ANEXOS.....	43
Anexo 1.....	43
Anexo 2	44
NORMAS DA REVISTA	45

ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

RINCO, Lorena; ALMEIDA, Fabiana; LEITE, André; ACEVEDO, Ana Carolina; GUERRA, Eliete. Avaliação das alterações dento-ósseas dos pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar e seus familiares em radiografias panorâmicas da face – um estudo longitudinal

Apresentado sob as normas de publicação da Revista *Oral Diseases*.

FOLHA DE TÍTULO

Avaliação das alterações dento-ósseas dos pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar e seus familiares em radiografias panorâmicas da face – um estudo longitudinal

Dento-osseous changes evaluation in patients with familial adenomatous polyposis and their relatives – a longitudinal study

Lorena Bravim Rinco¹

Fabiana Tolentino de Almeida²

André Ferreira Leite³

Ana Carolina Acevedo⁴

Eliete Neves da Silva Guerra⁵

¹ Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Doutoranda em Ciências da Saúde na Universidade de Brasília (UnB).

³ Professor do Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

⁴ Professora do Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

⁵ Professora do Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Correspondência: Prof. Dra. Eliete Neves da Silva Guerra
Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de
Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 -
Asa Norte - Brasília - DF
E-mail: elieteneves@unb.br / Telefone: (61) 33072514

RESUMO

Avaliação das alterações dento-ósseas dos pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar e seus familiares em radiografias panorâmicas da face – um estudo longitudinal

Resumo

A Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) é uma doença autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de pólipos colorretais que apresentam alto potencial de transformação maligna. As alterações dento-ósseas são manifestações fenotípicas frequentemente observadas nesses pacientes. O objetivo desse estudo é analisar as alterações dento-ósseas em radiografias panorâmicas da face em 18 pacientes com FAP ou com história familiar da doença, bem como identificar e analisar as diferenças entre as alterações dento-ósseas presentes nas radiografias panorâmicas realizadas em 2008 e nas radiografias realizadas em 2013-2014, seguindo o critério DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Score*) proposto por Thakker et al., em 1995. Na análise das radiografias de 2013-2014, as alterações dento-ósseas foram encontradas em oito pacientes, dos quais seis pacientes apresentaram alterações significantes (escore ≥ 7). A associação entre osteoma e DPRS positivo foi estatisticamente significativa. Ao se comparar as radiografias realizadas em 2008 e 2013-2014, observou-se aumento do DPRS em quatro pacientes e aumento na frequência de osteomas. A radiografia panorâmica da face é um exame essencial para o acompanhamento dos pacientes com história familiar de FAP. Além disso, o acompanhamento radiográfico é importante nesses pacientes, pois as alterações dento-ósseas podem se modificar ao longo da vida.

Palavras-chave

Polipose Adenomatosa Familiar; Radiografia Panorâmica; Alterações Dento-Ósseas; DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Score*)

Relevância Clínica

A radiografia panorâmica da face é um exame complementar de rotina na prática odontológica que pode auxiliar no diagnóstico ou possibilitar o correto encaminhamento dos pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar ou seus familiares.

ABSTRACT

Dento-osseous changes evaluation in patients with familial adenomatous polyposis and their relatives – a longitudinal study

Abstract

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant disease characterized by the development of colorectal polyps that have a high potential for malignant transformation. Dento-osseous changes are frequently observed in these patients. The aim of this study is to analyze the dento-osseous changes in dental panoramic radiograph in 18 patients with FAP or familial history of the disease and to identify and analyze the differences between the dento-osseous changes in the panoramic radiographs taken in 2008 and carried on radiographs in 2013-2014, according to the DPRS (Dental Panoramic Radiograph Score) criteria proposed by Thakker et al., in 1995. Dento-osseous changes were observed in eight patients, of whom six patients showed significant ones. Association between osteomas and a positive DPRS was statistically significant. When comparing the radiographs taken in 2008 to the radiographs taken in 2013-2014, there was an increase in DPRS of four patients and also an increase in osteomas frequency. Dental panoramic radiograph is an essential examination in patients with familial history of the disease. Moreover, the radiograph follow-up is important in these patients because dento-osseous lesions can change over time.

Keywords

Familial Adenomatous Polyposis; Panoramic Radiography; Dento-osseous changes; DPRS (Dental Panoramic Radiograph Score)

INTRODUÇÃO

A Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) é uma doença autossômica dominante, causada por mutação no gene APC (*adenomatous polyposis coli*), localizado no cromossomo 5q21. A doença é caracterizada pelo desenvolvimento de pólipos no cólon e no reto, os quais, na maioria das vezes, progridem para um câncer colorretal (CRC) entre os 35 e os 40 anos de idade (Galiatsatos, Foulkes, 2006). Além dos pólipos colorretais, a doença pode apresentar manifestações extra-cólon, como osteomas, anomalias dentárias, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (CHRPE), tumores desmoides, tumores na tireoide, no fígado, nos ductos biliares e no sistema nervoso central (Gardner 1951; Strate, Syngal, 2005; Galiatsatos, Foulkes, 2006; Half *et al.*, 2009).

Entre as anomalias dentárias em pacientes com FAP, encontram-se alterações dento-ósseas, como osteomas, dentes supranumerários, ilhas irregulares de condensação óssea, dentes retidos, odontomas e cistos dentígeros associados aos dentes retidos (Gardner, 1962). Estudos relatam que as manifestações extra-cólon estão presentes em 58% a 100% dos pacientes com FAP. Devido à forte associação entre essas alterações e a FAP, as manifestações extra-cólon podem ser usadas para auxiliar no diagnóstico da FAP (Utsunomyia, Nakamura, 1975; Chapman *et al.*, 1989; Giardiello *et al.*, 1991; Agarwall *et al.*, 2003; Cruz-Correa *et al.*, 2003; de Oliveira Ribas *et al.*, 2009).

Entre as variantes fenotípicas da FAP estão a Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP), caracterizada pela presença de menos de 100 adenomas (Galiatsatos e Foulkes, 2006), a FAP clássica, a FAP severa, caracterizada pelo acometimento precoce dos pólipos e grande quantidade de pólipos (Newton *et al.*, 2012), e a Síndrome de Gardner, em que uma tríade de sintomas, entre eles, numerosos pólipos no cólon

e no reto, osteomas e tumores cutâneos e subcutâneos de tecido moles a caracterizam (Gardner and Richards, 1953).

O gene APC é um gene de supressão tumoral e a região codificante desse gene possui 15 éxons. As mutações nesse gene são encontradas em 80 a 90% dos pacientes com FAP e a maioria delas resulta na mudança de estrutura (“*frameshift mutation*”) e formação de proteína truncada devido à inserção ou deleção nos pares de bases (Goss, Groden, 2000; Half *et al.*, 2009).

O diagnóstico precoce da FAP é crucial para o sucesso do tratamento, possibilitando a cirurgia profilática de retirada dos pólipos para prevenir o desenvolvimento do câncer colorretal (Strate e Syngal, 2005; Galiatsatos e Foulkes, 2006). Como as lesões bucais de FAP frequentemente se desenvolvem antes dos sintomas clínicos dos pólipos colorretais, a observação das alterações dentárias pode contribuir para um diagnóstico precoce da FAP (Wijn *et al.*, 2007). Nos indivíduos afetados pela FAP, a ocorrência de osteomas é de 4 a 20 vezes maior e são prevalentes entre 9,4% e 83,3% dos indivíduos. Além disso, 11 a 27% apresentam dentes supranumerários e a incidência de dentes retidos é 10 vezes maior que em pacientes não afetados (Wijn *et al.*, 2007). Dessa forma, o cirurgião-dentista pode desempenhar um papel importante no diagnóstico precoce da FAP (Almeida *et al.*, 2012).

Assim, o objetivo deste estudo foi analisar as alterações dento-ósseas em radiografias panorâmicas da face de pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar ou com história familiar da doença. Além disso, objetivou-se comparar as diferenças entre as alterações dento-ósseas presentes nas radiografias panorâmicas da face realizadas em 2008 e nas radiografias realizadas em 2013-2014, seguindo os critérios DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Score*) proposto por Thakker e colaboradores, em 1995.

METODOLOGIA

Pacientes

O estudo examinou 18 pacientes com idades entre 14 e 64 anos pertencentes a duas famílias com história familiar de Polipose Adenomatosa Familiar: Família I (F1) e família II (F2), conforme heredograma (Figuras 1 e 2). Seis pacientes possuíam FAP confirmada por colonoscopia.

Todos os pacientes índices estavam em tratamento na Divisão de Coloproctologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e voluntariamente aceitaram participar do estudo. Os pacientes estão em acompanhamento na Clínica de Anomalias Dentárias da Divisão de Odontologia do HUB desde agosto de 2008. Todos os pacientes, após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I), foram submetidos a exames clínicos, exames radiográficos (radiografia panorâmica da face) e o tratamento odontológico foi realizado quando necessário. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa CEP/FS-UnB com parecer consubstanciado nº 493.502 (Anexo II).



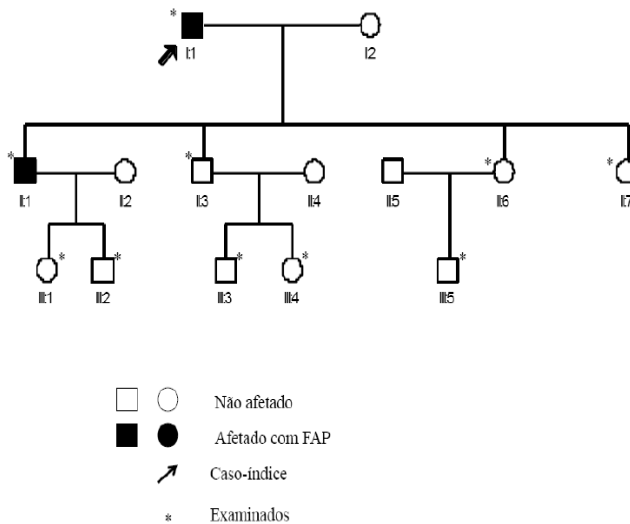


Figura 2: Heredograma Família II (F2)

Radiografias panorâmicas da face

As radiografias panorâmicas da face foram obtidas dos mesmos pacientes em estudo prévio de 2008. As mesmas foram analisadas e comparadas com as novas radiografias panorâmicas da face realizadas em 2013-2014 em aparelho *Kodak 8000C Digital Panoramic and Cefalometric System – Trophy*, França, no Centro de Radiologia da Divisão de Odontologia do HUB, entre 2013 e 2014.

Para avaliação das alterações dento-ósseas, as radiografias panorâmicas foram interpretadas por três especialistas em Radiologia Odontológica, após calibração, em ambiente adequado, com auxílio de negatoscópio 25x30cm. Estas radiografias foram analisadas seguindo o critério DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Score*) preconizado por Thakker *et al.*, (1995), que considera o número e tamanho das alterações

ósseas e dentárias e atribui um escore para cada alteração (Tabela 1).

Os especialistas receberam as radiografias com uma ficha de avaliação anexada, sem qualquer informação que pudesse identificar o paciente. As alterações ósseas foram avaliadas seguindo as definições do trabalho de Thakker *et al.*, (1995) que define: osteomas como áreas radiopacas bem definidas intra ou extra ósseas com margens regulares; ilhas de condensação óssea como áreas radiopacas bem definidas com margens irregulares e esclerose difusa como áreas radiopacas mal definidas e difusas. Alterações dentárias também foram consideradas a partir do trabalho de Thakker *et al.* 1995, tais como, odontomas, dentes supranumerários e dentes retidos. Os terceiros molares não irrompidos foram desconsiderados.

Os três profissionais mensuraram as alterações ósseas com auxílio de uma régua milimetrada, e, em consenso, atribuíram escores individuais para cada alteração e, a seguir, atribuíram um escore geral, que anotaram na ficha correspondente.

Quatro possibilidades de resultados foram consideradas a partir da soma dos escores individuais de cada alteração, chegando a um escore final: ausência de alteração (escore 0-2), alterações mínimas (escore 3-4), alterações ambíguas (escore 5-6), alterações significantes (escore ≥ 7) (Tabela 2). O DPRS final foi determinado pela soma dos escores individuais. Escore ≥ 7 é considerado DPRS positivo e escore < 7 é considerado negativo.

Análise Estatística:

Os dados foram processados pelo programa de análise estatística SPSS *Version 21* e foi aplicado o teste do Qui-quadrado para associar as características com DPRS positivo ou negativo em que $P < 0.05$ é estatisticamente significativa (Tabela 3).

Tabela 1: Critério DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Score*) preconizado por Thakker *et al.*, (1995).

Critério de Score				
Anormalidade DPR	Número	Score	Tamanho (cm)	Score
Osteoma	0	0	$\leq 0,5$	0
	1	4	$>0,5 \leq 2,0$	3
	2	7	$>2,0 \leq 4,0$	6
	3-5	9	$>4,0 \leq 6,0$	8
	6-8	11	$>6,0$	10
	(+1-3)	(+2)		
Ilhas de condensação óssea	0	0	$\leq 0,5$	0
	1	2	$>0,5 \leq 2,0$	2
	2	4	$>2,0$	4
	3-5	6		
	6-8	8		
	(+1-3)	(+2)		
Esclerose difusa associada à(s) raiz(es) de um único dente	1 área	2	-	-
	> 2 áreas	4	-	-
Esclerose difusa associada à(s) raiz(es) de múltiplos dentes	≥ 1	4	-	-
Esclerose difusa não associada à raízes dentárias	1	2	$\leq 1,0$	0
Esclerose difusa generalizada	-	12	-	-
Odontomas	0	0	-	-
	1	7		
	2	9		
	(+1)	(+2)		
Dente supranumerário (não-irrompido ou erupcionado)	0	0	-	-
	mesiodens	3	-	-
	1	6		
	2	9		
	(+1)	(+2)		
Dente retido	0	0		
	1	3		
	2	5		
	3	7		
	(+1)	(+2)		

Tabela 2: Interpretação DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Score*), Thakker *et al.*, 1995.

<i>Dental Panoramic Radiograph Score</i> (DPRS)	<i>Resultado</i>
0-2	Normal
3-4	Alterações mínimas
5-6	Alterações ambíguas
≥7	Alterações significantes

RESULTADOS

Análise das radiografias panorâmicas da face (2013-2014)

Dos 18 pacientes avaliados, as alterações dento-ósseas foram encontradas em oito pacientes (44,44%), dos quais seis (33,33%) pacientes apresentaram alterações significantes (escore ≥ 7) e dois (11,11%) apresentaram alterações mínimas (escore = 4). Nestes, foi verificado esclerose difusa associada às raízes de múltiplos dentes em um e ilhas de condensação óssea em outro. Dentre os pacientes que apresentaram alterações significantes, dois não possuíam diagnóstico de FAP confirmado.

Dentre os seis pacientes com FAP confirmada por colonoscopia, um paciente tinha DPRS normal, outro paciente apresentou DPRS com alterações mínimas e quatro (66,6% dos pacientes com FAP) apresentaram alterações significantes (DPRS ≥ 7).

A análise estatística (Tabela 3) revelou que não existe associação entre o DPRS significante e idade ($p = 1$), gênero ($p = 0,638$), carcinoma colorretal ($p = 0,098$), FAP ($p=0,107$) e odontoma ($p = 0,333$). No entanto, a presença de osteoma em

pacientes com DPRS positivo foi estatisticamente significativa ($p = 0,005$), assim como foi a presença de esclerose difusa e ilhas de condensação óssea ($p = 0,013$).

Osteoma foi verificado em três pacientes, dois com diagnóstico da doença confirmado e um que ainda não possui confirmação da doença pela colonoscopia.

Entre os pacientes com FAP, foram identificadas alterações ósseas em 83% e alterações dentárias em 33%.

Tabela 3: Comparação entre as características dos pacientes e o DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Score*) realizado em 2013-2014.

CARACTERÍSTICAS	DPRS		VALOR DE P
	POSITIVO N(%)	NEGATIVO N(%)	
<u>IDADE</u>			
≤ 18 anos	3 (16.66%)	5 (27.77%)	1
> 18 anos	3 (16.66%)	7 (38.88%)	
<u>GÊNERO</u>			
Masculino	4 (22.22%)	6 (33.33%)	0.638
Feminino	2 (11.11%)	6 (33.33%)	
<u>FAP*</u>			
Sim	4 (22.22%)	2 (11.11%)	0.107
Não	2 (11.11%)	10 (55.55%)	
<u>CRC</u>			
Sim	2 (11.11%)	0	0.098
Não	4 (22.22%)	12 (66.7%)	
<u>OSTEOMA</u>			
Sim	4 (22.22%)	0	0.005**
Não	2 (11.11%)	12 (66.66%)	
<u>ODONTOMA</u>			
Sim	1 (6.25%)	0	0.333
Não	5 (25%)	12 (66.66%)	
<u>DENTE SUPRANUMERÁRIO</u>			
Sim	0	0	-
Não	6 (33.33%)	12 (66.66%)	
<u>ESCLEROSE DIFUSA E ILHAS DE CONDENSAÇÃO ÓSSEA</u>			
Sim	5 (27.77%)	2 (11.11%)	0.013**
Não	1 (5.55%)	10 (55.55%)	

**p<0.05 é estatisticamente significativa

CRC = Carcinoma Colorretal

FAP = Polipose Adenomatosa Familiar

DPRS = *Dental Panoramic Radiograph Score*

*FAP confirmada por colonoscopia

Comparação entre as radiografias panorâmicas de 2008 e 2013-2014

A comparação entre as radiografias realizadas em 2013-2014 e as realizadas em 2008 mostrou aumento no valor do DPRS em quatro pacientes (F1 III:11, F1 IV:6, F2 I:1 e F2 III:1) (Tabela 4), dos quais três (F1 IV:6, F2 I:1 e F2 III:1) (Tabela 4) possuíam DPRS significante desde 2008.

No paciente F1 IV:6, foram identificados osteoma, ilhas de condensação óssea e esclerose difusa associada às raízes de múltiplos dentes no DPRS de 2013-2014, enquanto que no DPRS de 2008 havia sido identificado apenas o odontoma e este foi removido cirurgicamente em 2010 (Prancha 1).

No paciente F2 I:1 (Tabela 4), foi identificado esclerose difusa generalizada (Tabela 1) no DPRS de 2013-2014, enquanto que no DPRS de 2008 identificaram-se esclerose associada à raiz de um dente e não associada às raízes dentárias de múltiplos dentes.

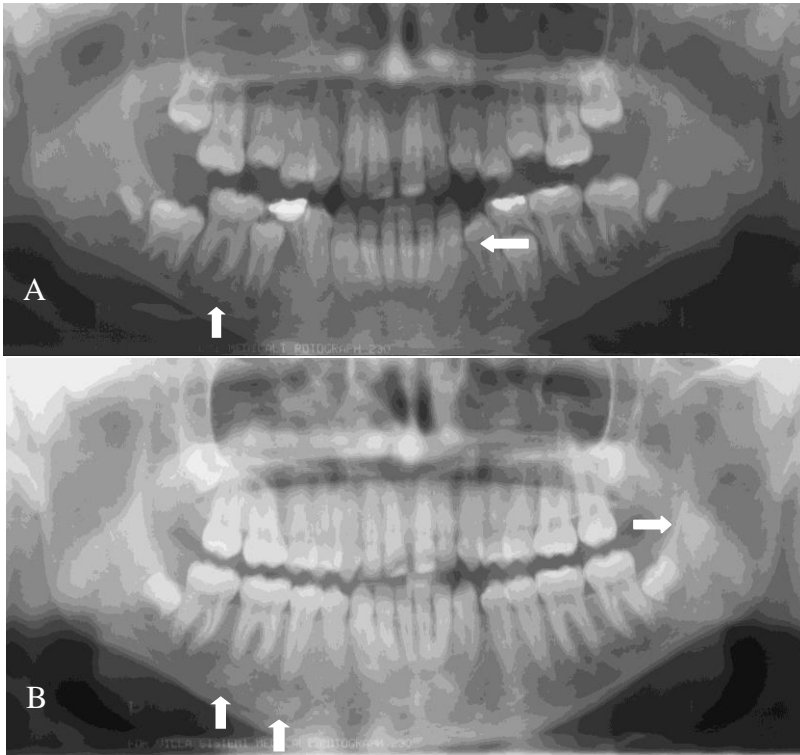
No paciente F2 III:1, além do osteoma identificado no DPRS de 2013-2014 e no de 2008 (Tabela 4), identificou-se esclerose difusa generalizada (Tabela 1) no DPRS de 2013-2014 e no DPRS de 2008 esclerose difusa não associada às raízes dentárias e esclerose difusa associada à raiz de um dente.

No paciente F1 III:11 (Tabela 4), o DPRS de 2013-2014 foi maior que o de 2008, pois verificou-se a presença de ilhas de condensação óssea nas novas radiografias. No entanto, o DPRS deste paciente permaneceu insignificante em 2013-2014. Este paciente possui FAP confirmada por colonoscopia.

Tabela 4: Alterações dento-ósseas e DPRS (*Dental Panoramic Radiograph Score*) de 2008 e 2013-2014.

Paciente	FAP	CRC	Idades		DPRS		Osteoma		Esclerose óssea	Ilhas de Condensação	Odontoma		Supranumerário	Dente impactado	
			2008	2013-2014	2008	2013-2014	2008	2013-2014			2008	2013-2014		2008	2013-2014
F1 III:1	+	+	41	45	35	31	+	+	+	+	-	-	-	-	-
F1 III:6	+	+	36	38	17	7	+	+	-	-	+	-	-	-	-
F1 III:8	-	-	34	37	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F1 III:11	+	-	30	35	0	4	-	-	-	-	+	-	-	-	-
F1 IV:1	-	-	04	8	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F1 IV:4	+	-	16	21	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F1 IV:5	-	-	13	18	3	0	-	-	-	-	-	-	-	+	-
F1 IV:6	+	-	11	16	7	13	-	+	-	+	+	-	-	-	-
F1 IV:7	-	-	14	18	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F1 IV:8	-	-	10	14	4	4	-	-	+	+	-	-	-	-	-
F1 IV:9	-	-	08	12	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F2 I:1	+	-	61	65	8	12	-	-	+	+	-	-	-	-	-
F2 II:3	-	-	30	34	2	0	-	-	+	-	-	-	-	-	-
F2 II:7	-	-	26	30	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F2 III:1	-	-	12	19	15	19	+	+	+	+	-	-	-	-	-
F2 III:2	-	-	11	14	16	14	-	-	+	-	+	+	+	+	+
F2 III:3	-	-	12	16	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F2 III:4	-	-	05	9	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ = alteração presente; - = alteração ausente



Prancha 1: radiografia de paciente F1 IV:6 realizada em 2010 (A) e 2013 (B) aos 12 anos e 16 anos de idade respectivamente – Em A, nota-se a presença de odontoma na mandíbula entre os dentes 34 e 33 (seta) e início de condensação óssea próxima ao ápice dos dentes 45 e 46 (seta). Em B, nota-se ilha de condensação óssea evidente no corpo da mandíbula próxima ao ápice radicular dos dentes 45 e 46 e imagem radiopaca no ramo mandibular esquerdo sugestiva de osteoma.

Além disso, houve uma redução no escore do DPRS em cinco pacientes (F1 III:1, F1 III:6, F1 IV:5, F2 II:3 e F2 III:2) (Tabela 4). No paciente F1 III:6, verificou-se a presença de odontoma no DPRS de 2008 e o mesmo foi removido cirurgicamente antes de realizar a radiografia panorâmica da face em 2013-2014, diminuindo, dessa forma, o valor do DPRS.

No paciente F2 III:2 (Tabela 4), na análise de 2008, verificou-se a presença de dois odontomas e no DPRS de 2013-2014, apenas um odontoma foi identificado. No paciente F1 III:1 (Tabela 4), identificou-se osteoma e esclerose óssea no DPRS de 2008 e no DPRS de 2013-2014 e ilhas de condensação óssea apenas no DPRS de 2008.

Os demais pacientes da amostra não apresentaram alteração entre os DPRS realizados em 2008 e 2013-2014.

Ao analisar as alterações dento-ósseas encontradas nas radiografias panorâmicas da face, (tabela 5), observa-se um aumento na frequência de osteomas no DPRS de 2013-2014 (22,22%) ao comparar com o DPRS de 2008 (16,67%), pois identificou-se mais um paciente com osteoma. A presença de ilhas de condensação óssea também foi maior na análise de 2013-2014 (16,67%) e na de 2008 foi constatado em apenas um paciente (5,55%) (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação entre as frequências das alterações dento-ósseas encontradas

Alterações dento-ósseas	Frequência 2008	Frequência 2013-2014
Osteomas	3 (16,67%)	4 (22,22%)
Odontoma	3 (16,67%)	1 (5,55%)
Dentes Supranumerários	1 (5,55%)	0
Dentes retidos	2 (11,11%)	1 (5,55%)
Ilhas de condensação óssea	1 (5,55%)	3 (16,67%)
Escleroses ósseas	6 (33,33%)	5 (27,78%)

DISCUSSÃO

A relação entre alterações dento-ósseas e FAP está bem descrita na literatura. Essas alterações incluem osteomas, ilhas de condensação óssea, esclerose óssea difusa, odontomas, dentes supranumerários e podem servir como marcadores da doença, propiciando um diagnóstico precoce da FAP (Gardner 1962; Utsunomuya, Nakamura, 1975; Thakker *et al.*, 1995; Wjin *et al.*, 2007; Almeida *et al.*, 2012). Estudos relatam alterações ósseas em 70 a 96% dos pacientes com FAP e alterações dentárias em torno de 30% (Utsunomuya, Nakamura, 1975; Ida *et al.*, 1981; Thakker *et al.*, 1995).

O melhor método para o diagnóstico dos indivíduos afetados é a identificação de mutações do gene APC nas famílias com FAP. Porém, ainda existe dificuldade na disponibilização dos testes para avaliação molecular e, diante disso, o diagnóstico clínico continua sendo o método de eleição na identificação dos pacientes portadores da doença (Half *et al.*, 2009; Galiatsatos, Foulkes, 2006). O diagnóstico de FAP é obtido quando, no mínimo, 100 adenomas colônicos são identificados por exame de colonoscopia. No entanto, a FAP é confirmada também em indivíduos jovens com poucos pólipos, mas que possuem história familiar da doença (Jasperson *et al.*, 2010). O diagnóstico precoce da FAP e o acompanhamento dos indivíduos que apresentam história familiar da doença são essenciais para prevenção do câncer colorretal.

Em 1995, Thakker e colaboradores propuseram o “Dental Panoramic Radiographs Score” (DPRS) como teste diagnóstico para avaliar alterações dento-ósseas em radiografias panorâmicas de pacientes com FAP do registro de polipose do Hospital St. Mary’s em Manchester, UK. As alterações ósseas foram visualizadas em 81% dos pacientes afetados pela FAP e 37% desses pacientes apresentaram alterações dentárias como dentes retidos, dentes supranumerários e odontomas. No

presente estudo, as alterações ósseas (83%) e dentárias (33%) em pacientes com FAP se aproximam dos valores encontrados por Thakker. A especificidade obtida no teste foi de 100% e a sensibilidade 60%, com 68% dos indivíduos afetados apresentando alterações significantes. Em 2003, Agarwall e colaboradores avaliaram a validade do teste diagnóstico e tiveram como resultado uma especificidade de 97% e sensibilidade de 62%.

Dentre os pacientes que apresentam DPRS positivo (n=6), dois ainda não fizeram a colonoscopia para diagnosticar a FAP e são menores de 18 anos. Apesar das alterações visualizadas nas radiografias panorâmicas (DPRS ≥ 7) indicarem que esses pacientes têm FAP (Aggarwal *et al.*, 2003; Thakker *et al.*, 1995), enfrentam-se dificuldades físicas para a realização da colonoscopia no Hospital Universitário de Brasília, bem como dificuldade de acompanhamento desses pacientes para confirmação do diagnóstico da doença.

Muitos estudos relatam a ocorrência de osteomas em 46-93% dos pacientes com FAP (Wijn *et al.*, 2007, Utsunomyia, Nakamura, 1975, Ida *et al.*, 1981). Neste estudo, 50% dos pacientes com diagnóstico confirmado de FAP apresentaram osteoma. Um dos pacientes que apresentou osteoma ainda não realizou a colonoscopia para confirmação do diagnóstico da FAP. Na maioria dos casos, osteomas aparecem na puberdade (Ullbro *et al.*, 1990). Neste estudo, dos quatro pacientes com osteoma, dois pacientes são menores de 18 anos de idade. Apesar disso, não se observou relação estatisticamente significativa entre idade e DPRS positivo. O surgimento de um osteoma em um paciente com FAP no DPRS de 2013-2014 corrobora a importância da radiografia panorâmica como auxiliar no diagnóstico de FAP. Em um estudo realizado em 2009, Half *et al.* relatam que a identificação de manifestações extracolônicas como osteoma indicam a realização de sigmoidoscopia ou

colonoscopia total nos pacientes que têm história familiar da doença (Half *et al.*, 2009).

No DPRS de 2008, três (16,67%) pacientes apresentaram odontoma. A frequência de odontomas diminuiu na análise das radiografias panorâmicas realizadas em 2013-2014, pois os odontomas de dois pacientes foram removidos cirurgicamente após a primeira avaliação. A frequência de odontomas em pacientes com FAP varia entre 9,4% e 83,3%, significativamente maior que a prevalência de 0-4% em grupo controle (Wijn *et al.*, 2007).

O paciente que ainda possuía odontoma na análise de 2013-2014, também apresentava um dente impactado em área adjacente ao odontoma. A cirurgia do odontoma foi realizada após a análise da radiografia última panorâmica e constatou-se a presença de dois denticulos do odontoma composto. Na radiografia de 2008 deste paciente, apenas o odontoma foi verificado enquanto que no DPRS de 2013-2014, além do odontoma, ilhas de condensação óssea e esclerose difusa associada às raízes de múltiplos dentes foi verificado.

A presença de dente retido foi menor que no DPRS de 2013-2014, pois um dos pacientes, ao realizar o primeiro DPRS, estava concluindo o período de erupção dos dentes permanentes e apresentava um dente com atraso na erupção. Na radiografia panorâmica de 2013-2014, todos os dentes estão irrompidos.

Estudos mostram que existe correlação entre os sítios específicos de mutação genética e a manifestação clínica da doença. Mutações que contribuem para a FAP clássica acontecem entre o éxon 5 e a porção 5' do éxon 15 do gene APC (Half *et al.*, 2009). As mutações entre os códons 767 e 1513 estão associadas à presença de osteomas e a CHRPE está associada com mutações entre os códons 543 e 1309 (Bisgaard, Büllow, 2006; Bertario *et al.*, 2003).

A correlação entre genótipo e fenótipo em pacientes com FAP suporta a existência do fenótipo severo da FAP. A sobrevida dos pacientes com fenótipo severo é de 15 anos menores que os da FAP clássica (Newton *et al.*, 2012). Além disso, a frequência de osteomas é maior em pacientes com FAP severa (Torrezan *et al.*, 2013). Estudos genéticos para correlacionar o genótipo com as alterações bucais nos pacientes com FAP estão sendo realizados. Ainda não há trabalhos na literatura que associem as alterações dento-ósseas à mutação do APC, impossibilitando assim uma associação fenótipo-genótipo.

Este é o primeiro trabalho que compara as alterações dento-ósseas em radiografias panorâmicas da face em pacientes com FAP ou com história familiar da doença seguindo critério DPRS. O estudo longitudinal é importante para ter conhecimento do comportamento das alterações dento-ósseas nesses pacientes ao longo do tempo. Essa análise é importante para que o cirurgião-dentista tenha conhecimento sobre o momento do início das alterações dento-ósseas em pacientes com FAP ou seus familiares e quais são essas alterações relacionadas à doença para o correto encaminhamento do paciente. O diagnóstico das manifestações bucais nos pacientes com FAP é fundamental, uma vez que as alterações dento-ósseas precedem o desenvolvimento dos adenomas intestinais (Wjin *et al.*, 2007; Butler *et al.*, 2005; Payne *et al.*, 2002).

A radiografia panorâmica da face é um exame complementar de rotina na prática odontológica. Esse estudo mostrou a importância do acompanhamento radiográfico entre os pacientes com FAP ou história familiar da doença, pois as alterações dento-ósseas podem se modificar ao longo da vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida FT, Leite AF, de Souza Figueiredo PT, Melo NS, Sousa JB, Almeida R, Acevedo AC, Silva Guerra EN (2012). Dento-osseous anomalies associated to familial adenomatous polyposis mimicking florid cemento-osseous dysplasia. *J Craniomaxillofac Surg.* 40(8):e498-502.
2. Aggarwal VR, Sloan P, Horner K, Macfarlane TV, Clancy T, Evans G, Thakker N (2003). Dento-osseous changes as diagnostic markers in familial adenomatous polyposis families. *Oral Dis.* 9(1):29-33.
3. Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P, Pierotti M, Spinelli P, Radice P (2003). Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol.* 1;21(9):1698-707.
4. Bisgaard ML, Bülow S (2006). Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A.* 1;140(3):200-4.
5. Butler J, Healy C, Toner M, Flint S (2005). Gardner syndrome- review and report of a case. *Oral Oncol EXTRA.* 41(5):89-92.
6. Chapman PD, Church H, Burn J, Gunn A (1989). Congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium: a sign of familial adenomatous polyposis. *BMJ.* 298(6670):353-4.
7. Cruz-Correa M, Giardiello FM (2003). Familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 58(6):885-94.
8. Gardner EJ (1962). Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts. *Am J Hum Genet.* 14:376-90.
9. Gardner EJ, Richards RC (1953). Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with

- hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet.* 5(2):139e147.
10. Galiatsatos P, Foulkes WD (2006). Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 101(2):385-98.
 11. Goss KH, Groden J (2000). Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol.* 18(9):1967-79.
 12. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, de Vries J, Kleibeuker JH, Witjes MJ, Links TP, van Beek AP (2008). Extra-Intestinal Manifestations of Familial Adenomatous Polyposis. *Ann Surg Oncol.* 15(9):2439-50.
 13. Half E, Bercovich D, Rozen P (2009). Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 12;4:22.
 14. Ida M, Nakamura T, Utsunomiya J (1981). Osteomatous changes and tooth abnormalities found in the jaw of patients with adenomatosis coli. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 52(1):2-11.
 15. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW (2010). Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 138(6):2044-58.
 16. Newton KF, Mallinson EK, Bowen J, Lallo F, Clancy T, Hill J, Evans DG (2012). Genotype-phenotype correlation in colorectal polyposis. *Clin Genet.* 81: 521-31.
 17. Payne M, Anderson JA, Cook J (2002). Gardner's syndrome – a case report. *Br Dent J.* 193(7):383-4.
 18. Strate LL, Syngal S (2005). Hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer Causes Control.* 16(3):201-13.
 19. Thakker N, Davies R, Horner K, Armstrong J, Clancy T, Guy S, Harris R, Sloan P, Evans G (1995). The dental phenotype in familial adenomatous polyposis: diagnostic application of a weighted scoring system for changes on dental panoramic radiographs. *J Med Genet.* 32(6):458-64.
 20. Torrezan GT, da Silva FC, Santos EM, Krepschi AC, Achatz MI, Aguiar S Jr, Rossi BM, Carraro DM (2013). Mutational spectrum of the APC and MUTYH genes and genotype -

phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP and MAP patients. *Orphanet J Rare Dis.* 8:54.

21. Ullbro C, Alm T, Ericson S, Koch G, Schiöler R (1990). Occult radiopaque jaw lesions in familial adenomatous polyposis. *Swed Dent J.* 14(5):201-12.
22. Utsunomiya J, Nakamura T (1975). The occult osteomatous change in the mandible in patients with familial polyposis coli. *Br J Surg.* 62(1):45-51.
23. Wijn MA, Keller JJ, Giardiello FM, Brand HS (2007). Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Dis.* 13(4):360-5.

ANEXOS

ANEXO I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O (a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto: **“Caracterização das anomalias dento-ósseas e investigação de variações de sequência no gene APC em pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar”**.

O objetivo desta pesquisa é avaliar as anomalias dento-ósseas e investigar as variações de sequência no gene APC em pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar e seus familiares. Espera-se com essa pesquisa estabelecer uma relação da anomalia dento-óssea com a mutação genética (genótipo/fenótipo). O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). A sua participação será através de uma entrevista sobre seu estado de saúde geral, realização de exame clínico intrabucal não invasivo com espátula de madeira, realização de radiografia panorâmica da face e coleta de sua saliva. Para coletar a saliva, o senhor (a) realizará um bochecho e irá cuspir em um tubo. Quando forem visualizadas alterações dento-ósseas pela radiografia panorâmica da face, que necessitem de avaliação em três dimensões, será realizada tomografia computadorizada por feixe cônico que limita a dose de radiação à região da maxila e mandíbula. Os exames radiográficos serão realizados com o equipamento de radioproteção necessário (avental de chumbo e protetor de tireóide). Todos os procedimentos serão realizados em uma única consulta. Após conclusão da pesquisa, seus dados serão armazenados e, caso sejam utilizados em uma pesquisa futura, o senhor(a) será contatado para nova autorização.

A participação é voluntária e o senhor (a) não terá nenhum custo e não receberá nenhuma remuneração. O senhor(a) pode se recusar ou desistir da pesquisa em qualquer momento, sem qualquer forma de prejuízo. Em qualquer momento, o senhor (a) poderá ter acesso aos resultados e eles poderão ser divulgados na Universidade de Brasília e/ou em eventos e revistas científicas, sempre mantendo o sigilo de sua participação. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o(a) senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra Fabiana Tolentino de Almeida pelo telefone (61) 91249647.

Esta pesquisa não oferece nenhum risco a(o) senhor(a). Espera-se com esse estudo, obter uma melhor compreensão das alterações dento-ósseas associadas à Polipose Adenomatosa Familiar.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1947. Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Assinatura do paciente ou responsável

Assinatura do pesquisador responsável

Brasília, ____ de _____ de _____

ANEXO II



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Caracterização das anomalias dento-ósseas e investigação de variações de sequência no gene APC em pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar

Pesquisador: Fabiana Tolentino de Almeida

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 3

CAAE: 12696913.0.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 493.502

Data da Relatoria: 04/12/2013

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BRASILIA, 13 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Natan Monsores de Sá
(Coordenador)

NORMAS DA REVISTA

MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

1. Page Charge

Articles exceeding 6 published pages, including title page, abstract, references, table/figure legends and tables and figures, are subject to a charge of GBP70 per additional page. As a guide, one published page amounts approximately to 850 words, or two to four small tables/figures. Additional supplementary material (including text and figures), which does not fit within the page limits, can be published online only as supporting information.

2. Format

Language: Authors should write their manuscripts in British English using an easily readable style. Authors whose native language is not English should have a native English speaker read and correct their manuscript. Spelling and phraseology should conform to standard British usage and should be consistent throughout the paper. A list of independent suppliers of editing services can be found at http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp. All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication.

Presentation: Authors should pay special attention to the presentation of their findings so that they may be communicated clearly. The background and hypotheses

underlying the study as well as its main conclusions should be clearly explained. Titles and abstracts especially should be written in language that will be readily intelligible to any scientist.

Technical jargon: should be avoided as much as possible and clearly explained where its use is unavoidable.

Abbreviations: Oral Diseases adheres to the conventions outlined in Units, Symbols and Abbreviations: A Guide for Medical and Scientific Editors and Authors. Non-standard abbreviations must be used three or more times and written out completely in the text when first used.

3. Structure: All papers submitted to Oral Diseases should include:

- Title Page
- Structured Abstract (reviews need not include a structured abstract)
- Main text
- References
- (Figures)
- (Figure Legends)
- (Tables)

Title Page: should be part of the manuscript uploaded for review and include:

- A title of no more than 100 characters including spaces
- A running title of no more than 50 characters
- 3-6 keywords
- Complete names and institutions for each author
- Corresponding author's name, address, email address and fax number
- Date of submission (and revision/resubmission)

Abstract: is limited to 200 words in length and should contain no abbreviations. The abstract should be included in the manuscript document uploaded for review as well as separately

where specified in the submission process. The abstract should convey the essential purpose and message of the paper in an abbreviated form set out under:

- Objective(s),
- Subject(s) (or Materials) and Methods,
- Results,
- Conclusions(s).

The Main Text of Original Research Articles should be organised as follows

Introduction: should be focused, outlining the historical or logical origins of the study and not summarize the results; exhaustive literature reviews are inappropriate. It should close with the explicit statement of the specific aims of the investigation.

Materials and Methods must contain sufficient detail such that, in combination with the references cited, all clinical trials and experiments reported can be fully reproduced. As a condition of publication, authors are required to make materials and methods used freely available to academic researchers for their own use. This includes antibodies and the constructs used to make transgenic animals, although not the animals themselves. Other supporting data sets must be made available on the publication date from the authors directly.

(i) Clinical trials: As noted above, these should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A CONSORT checklist should also be included in the submission material. Clinical trials can be registered in any of the following free, public clinical trials registries: www.clinicaltrials.gov, <http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/>, <http://isrctn.org/>. As stated in an editorial published in *Oral Diseases* (12:217-218), 2006), all manuscripts reporting results from a clinical trial must indicate that the trial was fully registered at a readily accessible website. The clinical trial registration number and name of the trial register will be

published with the paper.

(ii) Experimental subjects: As noted above, experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version 2002) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included. Editors reserve the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used. When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

(iii) Suppliers: Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included.

Results: should present the observations with minimal reference to earlier literature or to possible interpretations.

Discussion: may usually start with a brief summary of the major findings, but repetition of parts of the abstract or of the results sections should be avoided. The section should end with a brief conclusion and a comment on the potential clinical relevance of the findings. Statements and interpretation of the data should be appropriately supported by original references.

Acknowledgements: Should be used to provide information on sources of funding for the research, any potential

conflict of interest and to acknowledge contributors to the study that do not qualify as authors. All sources of institutional, private and corporate financial support for the work within the manuscript must be fully acknowledged, and any potential grant holders should be listed. Acknowledgements should be brief and should not include thanks to anonymous referees and editors. Where people are acknowledged, a covering letter demonstrating their consent must be provided.

4. References

The journal policy is to encourage references to original papers, not to literature reviews. References in the text should quote the last name(s) of the author(s) and the year of publication (Brown and Smith, 2005). Three or more authors should always be referred to as, for example, Jones et al., 2005.

We recommend the use of a tool such as Reference Manager for reference management and formatting. Reference Manager reference styles can be searched for here: www.refman.com/support/rmstyles.asp

A list of the references must be given at the end of the paper and should follow the recommendations in Units, Symbols and Abbreviations: A Guide for Medical and Scientific Editors and Authors, (1975), p.36. London: The Royal Society of Medicine.

a) The arrangement of the references should be alphabetical by first author's surname.

b) The order of the items in each reference should be:

(i) for journal references:

last name(s) of all the author(s) and their initials, year, title of paper, title of journal, volume number, first and last page numbers.

(ii) for book references:

Name(s) of author(s), year, chapter title, title of book, edition, volume, town of publication, publisher, page number(s).

c) Authors' names should be arranged thus:

Smith AB and Jones DE

d) The year of publication should be surrounded by parentheses: (2005).

e) The title of the paper should be included without quotation marks.

f) The journal title should be abbreviated, should be italicised, and followed by the volume number in bold type and page numbers separated by a dash.

Examples:

Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB, Mehta FS, Pindborg JJ (1995). Effect of cessation of tobacco use on the incidence of oral mucosal lesions in a 10-year study of 12212 users. *Oral Diseases* 1: 54-58.

Baum BJ, Voutetakis A, Wang J (2004). Salivary glands: novel target sites for gene therapeutics. *Trends Mol Med.* 10: 585-590.

Shear M and Speight PM (2007). *Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions*. Wiley-Blackwell: Oxford.

Scully C (2004). The oral cavity and lips. In: Burns DA, Breathnach SM, Cox N, Griffiths C, eds., *Rooks Textbook of Dermatology*. 7th Edition. Blackwell Science: Oxford, pp.66.1.-66.121.

5. Tables, Figures and Figure Legends

Figures: All figures and artwork must be provided in electronic format. Please save vector graphics (e.g. line artwork) in Encapsulated Postscript Format (EPS) and bitmap files (e.g. half-tones) or clinical or in vitro pictures in Tagged Image Format (TIFF).

Detailed information on our digital illustration standards can be found

at <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>

.

Check your electronic artwork before submitting

it:[http://authorservices.wiley.com/bauthor/eachecklist.as](http://authorservices.wiley.com/bauthor/eachecklist.asp)

p.

Unnecessary figures and parts (panels) of figures should be avoided: data presented in small tables or histograms, for instance, can generally be stated briefly in the text instead. Figures should not contain more than one panel unless the parts are logically connected.

Figures divided into parts should be labelled with a lower-case, boldface, roman letter, a, b, and so on, in the same type size as used elsewhere in the figure. Lettering in figures should be in lower-case type, with the first letter capitalized. Units should have a single space between the number and unit, and follow SI nomenclature common to a particular field. Unusual units and abbreviations should be spelled out in full or defined in the legend. Scale bars should be used rather than magnification factors, with the length of the bar defined in the legend rather than on the bar itself. In general visual cues (on the figures themselves) are preferred to verbal explanations in the legend (e.g. broken line, open red triangles etc).

